Lane Medical Library

Der acute Gelenkrheumatismus

und

seine Behandlung mit Antipyrin.

(Nach dem Materiale der 2. medicinischen Klinik am Königl. Charité-Krankenhause zu Berlin, Jahrgänge 1893—1897.)

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 9. August 1898

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Paul Busalla

aus Berlin.

OPPONENTEN:

Herr Dr. med. Winsch.
- Cand. med. Liepelt.
- Cand. med. Thomass.

BERLIN.

Gedruckt bei W. Röwer, N., Elsasser Strasse 5.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/deracutegelenkrh0000paul

I. Das Wesen des acuten Gelenkrheumatismus.

Zu den vielen bedeutenden Errungenschaften aus der letzten Hälfte unseres scheidenden Jahrhunderts, das so viele bahnbrechende Entdeckungen in der medicinischen Wissenschaft gezeitigt hat, darf man auch die Erkenntnis rechnen, dass der acute Gelenkrheumatismus eine Infektionskrankheit ist. Denn erst nachdem man diese Krankheit von den übrigen rheumatischen Affektionen getrennt hatte, konnte eine erfolgreiche Therapie einsetzen. Solange sie noch mit Krankheiten wie Gicht, Neuralgien, fungösen Gelenkerkrankungen etc. in einen Topf geworfen wurde, konnte bei der durchaus verschiedenen Aetiologie mit einer einheitlichen Behandlung nichts erreicht werden.

Unter dem Namen „Rheuma“ fassten die alten Aerzte bis zur Mitte des 16. Jahrhunderts alle diejenigen Krankheiten zusammen, welche sie sich durch das Herumwandern scharfer Säfte im menschlichen Körper entstanden dachten [1]).

Erst Ballonius [1538—1616] [2]) fixierte mit dem Namen Rheumatismus diejenigen Krankheiten, die sich durch herumziehende Schmerzen in den äusseren Körperteilen, besonders in den Gelenken und Muskeln, kundgeben, und unterschied sie scharf von der Gicht. Später ging man wieder von dieser genauen Definition des Ballonius ab und bezeichnete mit Rheumatismus alle Krankheiten, für deren Entstehung eine Erkältung verantwortlich gemacht wurde, da man beobachtet hatte, dass sich diejenigen Krankheiten, welche Ballonius rheumatische genannt hatte, meist auf schädliche Temperatureinflüsse zurückführen liessen. Nach dem Grundsatze:

„Post hoc, ergo propter hoc“ nahm man die Erkältung für das ätiologische Moment und glaubte gut daran zu thun, wenn man alle Krankheiten als rheumatische in Anspruch nahm, welche mit Schmerzen verbunden waren und von denen man nachwies, oft aber auch nur voraussetzte, dass sie sich an eine Erkältung angeschlossen hatten. So setzte man noch zu Anfang unseres Jahrhunderts dem Rheumatismus der äusseren Körperteile einen „Endorrheumatismus“ entgegen, weil viele innerliche mit Schmerzen verbundene Krankheiten sich der Ätiologie „Erkältung“ anpassten oder anpassen mussten. Welche merkwürdigen Folgen dieses Einteilungsprincip schmerzhafter Krankheiten hatte, geht aus dem Vers hervor:

„Was man nicht definieren kann,
„Das sieht man als rheumatisch an,

eine treffliche Regel zur Erklärung schmerzhafter Krankheiten für einen schlechten Diagnostiker.

In dieser oberflächlichen Beurteilung der Krankheitsgruppe „Rheumatismus“ wurde erst wieder Wandel geschaffen, als die zu höherer Entwicklungsstufe gelangte pathologische Anatomie und die diagnostischen Untersuchungsmethoden lehrten, tiefer in die Natur der krankhaften Gewebsveränderungen einzudringen. Eine Krankheit nach der anderen, die bisher als rheumatische gegolten hatte, schied aus diesem Sammelbegriff aus, und Senator [1]) fasste in den siebziger Jahren unter Rheumatismus alle schmerzhaften Affektionen der Gelenke und Muskeln und der dazu gehörigen Sehnen und Fascien zusammen, welche durch Erkältung oder durch nicht zu ergründende Ursachen, die man in die Atmosphäre verlegte, entstanden sind.

Aber auch damals schon war man sich darüber klar, dass die Krankheiten, die nach dieser Definition unter die Rubrik „Rheumatismus“ fielen, ätiologisch durchaus nicht zusammengehörten. Was speciell den acuten Gelenkrheumatismus anlangt, so trennte Hueter [3]) ihn als eine besondere Krankheit von dem chronischen Gelenkrheuma-

tismus, dem Muskelrheumatismus und von den als metastatische bezeichneten Gelenkaffektionen bei Sepsis, Pyaemie und Gonorrhoe, und sprach schon Mitte der siebziger Jahre unumwunden aus, dass er den acuten Gelenkrheumatismus, für welchen er den Namen Polyarthritis synovialis acuta vorschlug, für eine Infektionskrankheit halte.

Auf Grund älterer und neuerer Statistiken ist man über das Wesen dieser Infektionskrankheit, obgleich betreffs des Contagiums (s. u.) bisher nur Vermutungen bestehen, ziemlich aufgeklärt. Nach Hirsch[4]) kommt sie am häufigsten in der gemässigten Zone vor, weniger von der Jahreszeit als von den jeweiligen Witterungsverhältnissen abhängig insofern, als nicht etwa nur in kalten Monaten der Mensch zu Erkältungen neigt, sondern auch an heissen Tagen, an welchen der die Haut bedeckende Schweiss bei zu schneller Verdunstung dem Körper zu viel Wärme entziehen kann. Dass aber Erkältung immerhin zur Erkrankung an acutem Gelenkrheumatismus prädisponiert, dafür spricht oft die Anamnese der von der Krankheit Befallenen.

Diesen prädisponierenden Witterungseinflüssen ist es wohl zuzuschreiben, dass der acute Gelenkrheumatismus manchmal fast epidemisch auftreten kann[5]), da durch die im Gefolge der Erkältung auftretenden katarrhalischen Zustände höchst wahrscheinlich dem inficierenden Virus die Invasion in den Körper erleichtert wird.

Hiermit hängt es auch wohl zusammen, dass, wie Hugo[6]) angiebt, bestimmte Berufsklassen, die sich den Unbilden der Witterung jederzeit aussetzen müssen, besonders häufig von acutem Gelenkrheumatismus befallen werden.

Nach sämtlichen Angaben hat kein Geschlecht vor dem anderen grössere Neigung, an acutem Gelenkrheumatismus zu erkranken.

Zur erstmaligen Erkrankung besonders geneigt ist der Mensch in den Jahren, welche sich unmittelbar an die Pubertät anschliessen; so fand Hugo, dass am meisten das 15.—25. Lebensjahr disponiere und dass unter diesen

wieder das Maximum der Erkrankungen ins 18. bis 20. Lebensjahr falle. Wenn Beneke [7]) nach einer Statistik über Fälle, die zum grössten Teil im Soolbade Nauheim behandelt wurden, fand, dass das Maximum der Erkrankungen in das 10.—15. Lebensjahr falle, so muss man sich wohl ohne weiteres der von Senator [1]) geübten Kritik anschliessen, welcher sich dahin äussert, dass in dieser Angabe die Zahlen für das Kindesalter zu hoch ausgefallen sein möchten, da Kinder überhaupt unter den Badegästen in Nauheim einen grossen Bruchteil ausmachen.

Mit den Angaben Hugos und vieler anderer Autoren stimmen auch die Resultate überein, welche ich aus einer Uebersicht über 151 Fälle von acutem Gelenkrheumatismus ziehe, die in den Jahren 1893—1897 auf der II. medicinischen Klinik der Kgl. Charité behandelt wurden. Demnach standen im Lebensalter von

10—15 Jahren	6	Patienten
16—20 „	43	„
21—25 „	52	„
26—30 „	17	„
31—35 „	9	„
36—40 „	8	„
41—45 „	6	„
46—50 „	4	„
51—60 „	4	„
61—70 „	2	„
	151	Patienten.

Hiernach scheint allerdings das 21.—25. Lebensjahr am meisten zur Erkrankung an acutem Gelenkrheumatismus zu disponieren, es würde also das Maximum der Erkrankungen in ein Lebensalter fallen, das mit der Pubertät schon nicht mehr in engem Zusammenhange steht. Jedoch befanden sich unter diesen 52 Patienten nicht weniger wie 22, die früher bereits ein oder mehrere Male an acutem Gelenkrheumatismus erkrankt waren, deren erste Erkrankung somit in frühere Jahre zu verlegen ist.

Im Gegensatz zu vielen anderen Infektionskrankheiten erhöht ein früheres Überstehen der Krankheit die Disposition zu einer neuen Erkrankung. So waren von obigen 151 Patienten 38 zum zweiten Male erkrankt, 15 zum dritten Male, 6 zum vierten Male, 1 zum fünften und 2 zum sechsten Male. Es waren also 62 Patienten = 40,8 Procent, die schon einmal acuten Gelenkrheumatismus überstanden hatten.

Im Reconvalescenzstadium mancher Krankheiten wie Scarlatina, Dysenterie und einiger fieberhafter Tropenkrankheiten [8]) soll acuter Gelenkrheumatismus öfter ausbrechen. Auch das Puerperium wurde vielfach angeschuldigt, doch sind die älteren Angaben hierüber nur mit Vorsicht zu verwerten, da wohl vielfach Verwechselung mit echten pyämischen Gelenkerkrankungen vorliegt. Bei einigen Autoren wird das Puerperium nur dann als prädisponierend angesehen, wenn es einer unter schweren Blutverlusten erfolgten Geburt sich anschliesst, dass also mehr die Anaemie zur Erkrankung an Gelenkrheumatismus disponiert.

II. Die Ätiologie des acuten Gelenkrheumatismus.

Während man über die näheren Umstände, welche das Zustandekommen der Infektion begünstigen, völlig im Klaren ist, ist die Natur des inficierenden Giftes noch ziemlich dunkel. Hueter [3]) stellte eine Hypothese auf, nach der ein wahrscheinlich geformtes Gift (körnige Irritamente, Coccen) in die Poren der Haut dringe und in die Blutbahn gelange. Es siedele sich am Endocard an, erzeuge also eine primäre Endocarditis und gelange nun auf embolischem Wege in die Synovialis der Gelenke und errege hier Entzündung. Würden dagegen die Emboli in die feinsten Hautgefässe geschleudert, so entstände das Bild der Peliosis rheumatica. Senator erhob hiergegen Einspruch, da unerklärlich sei, weshalb die Emboli aus dem Herzen gerade immer in die Gelenke und in die Haut geschleudert würden, niemals aber in Organe, die sonst wegen ihrer Gefässanordnung (Cohnheim'sche Endarterien) besonders häufig Sitz embolischer Processe

seien. Er tritt deshalb in den siebziger Jahren noch warm für die chemische Theorie von der Ätiologie des acuten Gelenkrheumatismus ein, welche lehrte, dass schädliche Witterungseinflüsse die Hautexkretion herabsetzen und nun die retinierte Milchsäure, welche sich bei körperlicher Arbeit im tierischen Organismus bildet, entzündungserregend auf die bei der Muskelarbeit besonders in Anspruch genommenen Gelenke einwirke. Müller [9]) schloss sich mehr an Hueter an und erklärte den acuten Gelenkrheumatismus für eine allgemeine Infektionskrankheit, bei der die Gelenkaffektionen nur ein Symptom seien.

Die Vertreter der Theorie, dass der acute Gelenkrheumatismus von einem specifischen Mikroorganismus hervorgerufen würde, bemühten sich natürlich aufs eifrigste, einen solchen nachzuweisen. Salisbury [10]) wollte schon im Jahre 1867 einen beim Rheumatismus im Blute kreisenden Pilz, den er Zymotosis translucens nannte, als den Krankheitserreger gefunden haben. Dieser Fund konnte jedoch von anderer Seite nicht bestätigt werden. Erst lange nachher, im Jahre 1886, sprach Guttmann [11]) die Vermutung aus, dass man sich nicht nach neuen Mikroorganismen, die für die Entstehung des acuten Gelenkrheumatismus in Betracht kämen, umzusehen brauche, da er den Übelthäter in dem Staphylococcus pyogenes aureus gefunden zu haben glaube. Er hatte nämlich bei der Sektion eines an acutem compliciertem Gelenkrheumatismus verstorbenen $14^1/_2$jährigen Knaben mit dem Inhalt des rechten Kniegelenks, mit dem pericardialen Exsudat und dem Inhalt von Nierenabscessen Gelatinegläser beschickt und die darauf entwickelten Culturen auf Agar übergeimpft. Sämtliche Präparate ergaben, dass es sich allein um Staphylococcus pyogenes aureus handelte.

Dass nach dem Krankheitserreger sehr oft vergeblich geforscht wird, begründete Guttmann damit, dass in einer späteren Zeit der Krankheit die Mikroorganismen zu Grunde gehen und dass es nach Erfahrungen, die aus der Beobachtung anderer Krankheitsprocesse vorliegen, denkbar sei, dass sie aus dem Körper durch die Ex-

kretionsorgane, besonders durch die Nieren, entfernt werden.

Im Jahre 1887 veröffentlichte Mantle [12]) die Resultate bakteriologischer Untersuchungen, die er bei acutem Gelenkrheumatismus unter vorschriftsmässigen Cautelen angestellt hatte. In 7 Fällen untersuchte er das Gelenkexsudat und in 16 Fällen das Blut durch Culturanlagen und erhielt in allen Fällen einen charakteristischen Befund. Er fand fast constant gleichzeitig zwei Formen von Mikroorganismen: einen Micrococcus, der sich oft als Diplococcus gruppierte, und kurze dicke Bacillen, die am besten auf saurem Boden wuchsen. Einen Vergleich mit den Anhängern der chemischen Theorie suchte Mantle anzubahnen, indem er die Vermutung aussprach, dass das durch diese Bakterien gelieferte chemische Produkt die von vielen als rheumatische Schädlichkeit aufgefasste Milchsäure sei.

Einen Befund, der sehr an den Guttmann'schen erinnert, erhob Sahli [13]) bei der Sektion eines frischen Falles von acutem Gelenkrheumatismus, bei dem Sekundärinfektion mit viel Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen wurde. Er fand in der Synovialmembran, in pericarditischen und endocarditischen Auflagerungen und in den Bronchialdrüsen, dagegen weniger reichlich im Blute einen Coccus, der sich in Culturen wie Staphylococcus citreus verhielt, nur dass er für Kaninchen, Meerschweinchen und Ziege nicht pathogen war.

Diese Befunde suchte Saint-Germain [14]) experimentell zu verwerten, indem er jungen Tieren Culturen von pyogenen Staphylococcen intravenös injicierte. Hiernach entwickelten sich meist rasch trübe eitrige oder serös-eitrige Gelenkexsudate, die viele Bakterien enthielten. Bei gewisser Abschwächung der Culturen wurden unter Umständen auch seröse und bakterienfreie Gelenkexsudate erhalten. Der Autor lässt in seiner Arbeit die Frage offen, ob diese Gelenkexsudate als Analoga der rheumatischen Gelenkaffektionen aufzufassen seien, doch könnte dies wohl mit der Ansicht Singers zu vereinigen sein,

der in seiner jüngst erschienenen Monographie [15]) warm dafür eintritt, dass eine Invasion von Eitercoccen in die Blutbahn den acuten Gelenkrheumatismus hervorrufe, dass die Krankheit also zu den Pyaemien zu rechnen sei. In diesem Sinne äusserte sich Singer auch auf dem Berliner Congress für innere Medicin im Jahre 1897, während Michaelis in der Discussion zu diesem Vortrage daran festhielt, dass der acute Gelenkrheumatismus eine Krankheit sui generis ist, über deren Erreger wir jedoch noch nichts wissen.

Während noch einige andere deutsche Autoren die verschiedenen pyogenen Staphylococcen und Streptococcen und den Fränkel'schen Pneumococcus als Erreger des acuten Gelenkrheumatismus ansehen und demnach nicht den Beweis erbracht haben, dass ein specifisches Gift diese Krankheit hervorrufe, sind in neuerer Zeit im Auslande Versuche gemacht worden, dennoch ein solches zu finden.

Vor allen Dingen glaubte A. Riva in Parma einen geeigneten Nährboden für die Züchtung des zu suchenden Mikroorganismus herstellen zu müssen. Wie eine vor kurzer Zeit erschienene Veröffentlichung [16]) besagt, hat er einen solchen nun auch gefunden, und zwar besteht derselbe im Wesentlichen aus einer concentrierten Brühe, die durch Kochen frischer Pferdegelenke gewonnen wird und der man eine Mischung von Pepton, Kochsalz und Fischgallerte im Verhältnis zu 8—10%, Glukose zu 1—2% und Milchsäure bis zur schwachsauren Reaktion zusetzt. Diesen Nährboden hat Riva mit Gelenkflüssigkeit, Blut und Pleuraexsudat von 8 an acutem Gelenkrheumatismus Erkrankten beschickt und Culturen eines Mikroorganismus erhalten, den er für den Erreger des acuten Gelenkrheumatismus hält. Eine genaue Beschreibung der morphologischen Eigenschaften dieses Mikroorganismus, die sich Riva für eine spätere Arbeit vorbehalten hat, ist mir nicht zugänglich gewesen.

Auch in Frankreich glaubt man das infektiöse Agens des acuten Gelenkrheumatismus gefunden zu haben. So

demonstrierte Thiroloix in der am 9. Oktober 1897 stattgehabten Sitzung der Société de Biologie zu Paris [17]) Culturen eines Mikroorganismus, welcher aus dem Blute eines an acutem Gelenkrheumatismus Leidenden stammte. Seine Eigenschaften werden in folgender Weise beschrieben: Es ist ein kurzes Stäbchen, das streng anaërobisch und nach Gram färbbar ist. Es ist auf Bouillon und Gelatine schwer zu züchten, giebt aber auf Milch und nicht coaguliertem Menschenserum schöne Culturen. Besonders interessant ist die Angabe von Thiroloix, dass eine Spur von Natrium salicylicum, der Culturflüssigkeit zugesetzt, die Entwicklung der Reincultur unmöglich macht und dass die Injektion von einigen Centigrammen Natrium salicylicum bei inficierten Mäusen und Meerschweinchen, für welche der Bacillus pathogen ist, den Tod verzögert oder verhindert. Das Serum des kranken Meerschweinchens soll manchmal den Bacillus in Bouilloncultur agglutinieren, jedoch hat das Serum des von Rheumatismus genesenden Menschen keine agglutinierende Wirkung.

In einer Sitzung, welche dieselbe Gesellschaft am 19. November 1897 [18]) abhielt, berichteten Triboulet, Coyon und Zadoc über einen Fall von schwerem Rheumatismus, bei dessen Autopsie sie die Untersuchung von Thiroloix vollständig bestätigt fanden. Hoffentlich lassen Controllversuche an deutschen Universitäten und Kliniken nicht allzu lange auf sich warten.

Ohne sich auf genauere bakteriologische Untersuchungen einzulassen, begnügten sich andere Autoren damit, durch Betrachtung des acuten Gelenkrheumatismus von der klinischen Seite her den Beweis zu führen, dass er eine Infektionskrankheit sein müsse. So schliesst Müller [19]) dies aus seinem Vorkommen in besonderer Häufigkeit und Bösartigkeit an bestimmten Orten, z. B. im Capland, aus seinem öfteren epidemischen Auftreten, aus dem häufigen Erscheinen von Fieber vor Beginn der Gelenkaffektionen und aus seinen Complikationen, wie Endocarditis, Meningitis, Hyperpyrexie.

Maclagan [20]) hält den acuten Gelenkrheumatismus

für eine miasmatische Krankheit und weist auf ihre Ähnlichkeit mit der Malaria hin in Bezug auf das Fieber, die wechselnde Art des Verlaufes, die Nichtcontagiosität. Besonders geht dieser Autor auf die Wirksamkeit des Salicin bei acutem Gelenkrheumatismus ein und vergleicht sie mit der des Chinin bei Malaria.

Schäfer [21]) sucht den Beweis, dass die Krankheit eine infektiöse ist, aus einem Fall von intrauteriner Übertragung von Mutter auf Kind herzuleiten und glaubt, nach diesem Fall die Incubationsdauer auf 4—7 Tage festsetzen zu können.

Auch Saccoud [22]) beweist aus 2 ähnlichen Fällen, dass eine allgemeine Infektionskrankheit zu Grunde liegen müsse.

Aus einer Reihe von Fällen, bei welchen eine oder mehrere Personen in Häusern erkrankten, in denen Canalisationsdefekte und Cloakeneffluvien nachweisbar waren, schliesst Dalton [23]), dass der acute Gelenkrheumatismus durch ein Cloakenmiasma hervorgerufen wird. Auch Kahler [24]) und andere treten für ein miasmatisches Contagium ein.

Eine ganz besondere Anschauung von dem Wesen des acuten Gelenkrheumatismus bekam man, seitdem man begann auf seinen Zusammenhang mit einer Angina zu achten. Der erste, der auf dieses Verhältnis hinwies, war nach Bloch [25]) ein englischer Autor, Heberden, der in seiner gegen Ende des vorigen Jahrhunderts verfassten Arbeit in dem Capitel „De Angina“ von dieser sagte: „Finito morbo nonnullos adoriuntur dolores et tumores rheumatici.“ Erst lange nachher, nachdem besonders Roos (Berl. klin. Wochenschrift, 1894, No. 25) und Buss (Deutsches Archiv für klin. Medicin, 1895, Bd. 54) sich mit der Frage dieses Zusammenhanges beschäftigt hatten, stellte man statistisch fest, wie oft Gelenkrheumatismus sich an eine Angina anschliesst. Die Resultate dieser Erhebungen sind wechselnd. So fand Gerhardt [26]) einen solchen Zusammenhang in 20% der Fälle von

acutem Gelenkrheumatismus, Grödel[27]) und Stekel[28]) in 60%, einige englische Ärzte gar in 70—80%.

Aus dieser Beobachtung heraus entwickelte sich die Ansicht, dass der Angina eine wesentliche Bedeutung für die Entstehung des acuten Gelenkrheumatismus zukomme. Denn die von Guttmann, von Sahli u. a. gefundenen Arten von Staphylococcen und Streptococcen als Erreger des acuten Gelenkrheumatismus sind die gleichen, die wir auch als die Erreger der Angina kennen. Hieraus würde sich dann ergeben, dass die Gelenkentzündungen bakterielle Metastasen sind und dass die Angina die direkte Veranlassung zum Auftreten einer milden, abgeschwächten Pyaemie ist, die wir mit dem acuten Gelenkrheumatismus identificieren.

Gerhardt sprach übrigens auf dem Congress für innere Medicin im Jahre 1896 die Vermutung aus, dass nicht die Bakterien selbst, sondern ihre Stoffwechselprodukte die Gelenkerscheinungen erzeugen. Vielleicht spricht die Versuchsreihe von Saint-Germain[14]) mit den abgeschwächten Culturen für diese Hypothese. Auch eine ältere Beobachtung Gerhardts[29]) über den Zusammenhang zwischen Bronchektasien und rheumatoiden Erkrankungen unterstützt die Ansicht, dass die aus den bronchektatischen Cavernen resorbierten Zersetzungsprodukte die Gelenkaffektionen hervorrufen.

Aus allen diesen angeführten Arbeiten und Erörterungen geht hervor, dass wir auch heute noch, wie A. Fränkel[30]) sich schon vor 4 Jahren ausdrückte, auf eine einheitliche bakteriologische Ätiologie des acuten Gelenkrheumatismus wohl verzichten müssen, es müssten sich denn die neusten Untersuchungen von Riva und Thiroloix bestätigen.

III. Die Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus.

Während somit dem Wissensdrang der Ärzte nicht recht Genüge geschehen ist, konnte dem leidenden Menschen sehr bald, nachdem der acute Gelenkrheumatismus als eine Krankheit sui generis erkannt war, ein Mittel gereicht

werden, das nicht nur der Indicatio symptomatica, sondern auch der Indicatio morbi in vollstem Masse genügte, nämlich die Salicylsäure. Dieses vom Chemiker Kolbe [31]) zuerst synthetisch dargestellte und als Antifermentativum empfohlene Mittel sowie sein Natronsalz wurde im Jahre 1875 von Buss [32]), Riess [33]) und Stricker [34]) in die Praxis eingeführt und als treffliches Antipyretikum und bald auch als ein bei acutem Gelenkrheumatismus geradezu specifisch wirkendes Medikament erkannt.

Die Resultate waren auch wirklich glänzend gegenüber denen der früheren Behandlungsmethoden. So berichtete Stricker über 14 in der Traube'schen Klinik beobachtete Fälle von acutem Gelenkrheumatismus, in denen er durch allerdings ziemlich grosse Dosen bis zu 15,0 Acid. salicyl. pro die ein völliges Schwinden des Fiebers und der Gelenkaffektionen spätestens innerhalb 48 Stunden beobachtete. In einem Nachtrage zu dieser Mitteilung [35]) weist der Autor ausserdem auf eine günstige Beeinflussung der rheumatischen Herzaffektionen durch die Salicylsäure hin.

Im Jahre 1877 konnte Stricker eine Statistik [36]) über die Erfolge der Salicylsäurebehandlung bei acutem Gelenkrheumatismus nach einem umfangreicheren Material, das aus 181 Fällen bestand, veröffentlichen. Er hatte in nur 7 Fällen ein Versagen der Salicylsäure und seines Natronsalzes beobachtet, sonst war stets glatte Heilung innerhalb einer Zeit eingetreten, die im Durchschnitt der in früher angegebenen Arbeiten (s. o.) entsprach.

Etwas ungünstiger ist bereits ein von v. Ibell [37]) erstatteter Bericht über 75 Fälle, die mit Natr. salicyl. 9,0 pro die behandelt wurden und in denen dieses Mittel 7mal keinerlei Wirkung zeigte. Der Krankenhaus-Aufenthalt betrug im Durchschnitt 22,1 Tage. Herzkomplikationen traten während der Behandlung in 8 % der Fälle hinzu.

Noch ungünstiger sind die Ergebnisse, welche Russell [38]) in einer vergleichenden Untersuchung über die Wirksamkeit verschiedener Mittel beim acuten Gelenk-

rheumatismus gewann. In 12 unter 55 Fällen versagten ihm Natrium salicylicum und Ammonium salicylicum völlig. Der mittlere Krankenhaus-Aufenthalt betrug 38 Tage.

Aus der Fülle der Litteratur, welche die Salicylsäuretherapie gezeitigt hat und in der das Acidum salicylicum und sein Natronsalz zum grössten Teil als ein Specificum gegen den acuten Gelenkrheumatismus gerühmt wird, seien hier nur noch die Arbeiten von Brown[39]), Diesterweg[40]), Weiser[41]), Bristowe[42]) und Pettyjohn[43]) genannt.

Aber die allgemeine Freude, endlich ein Specificum gegen eine Krankheit gefunden zu haben, die, nur langsam geheilt, die schwersten körperlichen Schädigungen nach sich ziehen kann, sollte bald getrübt werden. Schon die ersten Versuche mit interner Anwendung der Salicylpräparate hatten gezeigt, dass sie nicht frei von Nebenwirkungen seien. So hatte Stricker schon in seinen ersten Mitteilungen erwähnt, dass Ohrensausen, Schwerhörigkeit und profuse Schweissausbrüche zu den gewöhnlichen Erscheinungen bei innerer Anwendung des Acidum salicylicum gehören. Wenn sich Verätzungen an der Schleimhaut des Mundes, des Ösophagus und des Magens fänden, so sei die Schuld hieran nicht der Salicylsäure als solcher zuzuschreiben, sondern ihrer Verunreinigung mit Carbolsäure, ein Übelstand, dem damals noch nicht ganz abgeholfen war. Aber auch 3 Fälle von Einwirkung auf das Cerebrum beschreibt derselbe Autor in dem im Jahre 1876 erschienenen Nachtrage zu seinen ersten Arbeiten. Darnach handelte es sich immer um einen Zustand hallucinatorischer Verwirrtheit, den Stricker als „Salicylsäurerausch“ bezeichnet und der innerhalb 24 Stunden spontan schwand.

Als jedoch die Herstellungsweise der Salicylsäure durchaus vervollkommnet war, als man sogar natürliche Produkte wie Salicin und das Öl der Gaultheria procumbens, welche beide Salicylsäure enthalten, zu ihrer Darstellung verwendete, zeigte es sich trotzdem immer

noch, dass auch der reinen Salicylsäure durchaus unangenehme zum Teil direkt schädliche Nebenwirkungen [44]) anhaften.

Auf die Fähigkeit, in Schleimhäuten und Wunden Entzündung hervorzurufen, sind zunächst die lokalen Nebenwirkungen der Salicylsäure zurückzuführen. Nicht nur das reine Pulver, sondern auch noch Lösungen von 1 Teil Säure in 15 Teilen Wasser und Salben von 1 Teil Säure auf 20 Teilen Salbengrundlage zeigen dieses Verhalten: Es bilden sich weisse Ätzplaques heraus, denen nach mehreren Stunden eine Ablösung des mortificierten Gewebes folgt. So entsteht eine oberflächliche Ätzwunde. Zu welchen schweren Folgen diese Ätzwirkung führen kann, beweist nach Dixneuf [45]) die Beobachtung einer Frau, welche an einem Tage 12,0 gr Acid. salicyl., also weniger als die nach Stricker wirksame Dosis, nahm, sich eine schwere Gastroenteritis zuzog und nach 24 Stunden starb. Wenn auch dies ein immerhin seltener Fall ist, so sind doch sehr häufig die Ätzwunden im Munde und Pharynx, die oft das Schlucken zu einer unerträglichen Qual machen. Jedenfalls sind längere Brechneigung, Übelkeit und Erbrechen häufig auf diese Pharynxreizung zurückzuführen. Wenn sie nach Verabreichung von Natrium salicylicum auftreten, kann wohl allein der schlechte Geschmack dieses Präparates — er wird von vielen Patienten als „Geschmack nach faulen Eiern“ beschrieben — die Ursache für das Übelbefinden abgeben.

Blutige Beimischungen im Erbrochenen wurden häufig beobachtet, und man führte sie auf Blutungen im Oesophagus und im Magen zurück, hervorgegangen aus Erosionen der Schleimhaut. Dass Acidum salicylicum thatsächlich im Stande ist, Ulcus ventriculi zu erzeugen, wurde von van Ackeren [46]) experimentell bestätigt. Er fand bei 3 Kaninchen, denen reine Salicylsäure durch einen Katheter in den Magen gebracht worden war, zahlreiche Hämorrhagien in die Schleimhaut des Magens und des oberen Darmabschnittes. Bei einem der Tiere waren diese Hämorrhagien teilweise zerfallen und es zeigten

sich fünf regelrechte Geschwüre im Magen. Natrium salicylicum zeigte diese Ätzwirkung nicht.

Dass häufig auch beim Menschen eine Irritation der Magenschleimhaut vorkommt, geht aus öfteren Klagen mancher Patienten hervor über unangenehmen Druck, über Brennen und selbst Schmerzen im Magen nach dem Einnehmen von Acidum salicylicum, Beschwerden, wie sie oft auch beim peptischen Ulcus ventriculi geklagt werden. Ebenso kann der Darm leiden, und dann treten — nach L. Lewin[44]) 2mal unter 50 Fällen — heftige Kolikschmerzen und Durchfälle ein.

Weniger schwerwiegende Bedeutung für das sonstige Befinden der mit Salicylsäure behandelten Patienten haben die nach Gebrauch dieses Medikaments auftretenden Arzneiexantheme, deren Entstehung L. Lewin für viele Fälle auf eine besondere vasomotorische Reizbarkeit der Haut zurückführt. In den meisten Fällen tritt dieses Exanthem in Form eines einfachen Erythems auf, das manchmal nur einzelne Körperteile, manchmal den ganzen Körper befällt und gewöhnlich mit Jucken und teilweise auch mit ödematöser Anschwellung der befallenen Körperteile verbunden ist. Freudenberg[47]) beobachtete bei 5,0 gr Acid. salicyl. am 6. Tage bei einem 60jährigen Manne sogar Petechien und Ecchymosen, die den ganzen Rücken des Patienten bedeckten und nach Aussetzen des Medikaments allmählich zurückgingen. Als zur Controlle nochmals 5,0 gr Acid. salicyl. gegeben wurden, trat dasselbe Exanthem von neuem auf, und es war hiermit der Beweis geliefert, dass bei dem Patienten, der nach häufig beobachtetem leichten Nasenbluten zu urteilen allerdings zu hämorrhagischer Diathese neigen sollte, das Exanthem erst durch die Salicylsäure hervorgerufen war. Nach Beobachtungen, welche Shaw[48]) mitteilte, braucht man jedoch, wie mir scheint, in dem Falle von Freudenberg garnicht aus dem Nasenbluten auf eine hämorrhagische Diathese zu schliessen. Shaw teilt nämlich Fälle mit, in denen er nach Salicylgebrauch Blutungen aus der Nase, dem Zahnfleisch, dem Nierenbecken und den Gefässen der

Retina beobachtete. Es wird mir deshalb wahrscheinlich, dass in dem von Freudenberg berichteten Falle das beobachtete Auftreten von Nasenbluten nicht ein Symptom hämorrhagischer Diathese, sondern eine Nebenwirkung der Salicylsäure gewesen ist, die im Verein mit einem hämorrhagischen Exanthem sich geltend machte.

Nicht so häufig wie die einfachen Erytheme sind nach L. Lewin die mit Exsudation verbundenen nach Salicylgebrauch. Sie treten selten als ein maculo-papulöses Exanthem und als Erythema nodosum, häufiger als Urticaria auf [49]). Auch kommen Fälle vor, in denen die Exsudation so stark wird, dass die Epidermis blasenartig abgehoben wird und so ein an Pemphigus erinnerndes Exanthem entsteht. Ein solcher Fall ist von Rosenberg [50]) beschrieben worden und war hier die Reaktion der 29jährigen Patientin auf Salicylpräparate so stark, dass selbst eine Salicyl-Lanolinsalbe, auf den Armen appliciert, ein allgemeines Erythem hervorrief.

Während alle diese durch Salicylgebrauch entstehenden vasomotorischen Störungen für das Allgemeinbefinden der Patienten nur von untergeordneter Bedeutung sind, hat man doch auch Fälle beobachtet, in denen, offenbar infolge der Circulationsstörungen, Decubitus, ja sogar Gangrän [45]) auftrat.

Dass die Nieren, das Hauptexkretionsorgan des tierischen Körpers, häufig durch Salicylgebrauch geschädigt werden, ist eine verbürgte und von van Ackeren [46]) experimentell bestätigte Thatsache, um so wissenswerter, als bei Vernachlässigung einer Nephritis die Ausscheidung der Salicylsäure behindert ist und nun bei Fortgebrauch des Mittels dieses seine schädlichen Nebenwirkungen besonders bethätigen und schwere Vergiftungssymptome hervorrufen kann. Die Nierenreizung äussert sich wie gewöhnlich durch Albuminurie und Auftreten hyaliner Cylinder im Harn; auch Haematurie kommt öfter vor.

Eine lebhaft diskutierte Frage war in der Blütezeit der Salicyltherapie die, ob Salicylpräparate Abort hervorrufen könnten. Aus ausführlichen Arbeiten, die Balette [51]),

Schuchardt[52]) und Binz[53]) über diesen Punkt verfasst haben, ist zu entnehmen, dass das Tierexperiment Resultate ergab, die sich widersprechen. Bei Frauen wurde Eintreten der Fehlgeburt resp. Frühgeburt nach verschieden grossen Dosen beobachtet. In einem Falle vermochten schon 3,0 gr Natr. salicyl. nach $1^1/_4$ Stunde Abort hervorzurufen, in einem anderen Falle trat dieser erst 7 Tage nach dem Nehmen der letzten Dosis ein. Doch sind andererseits auch Fälle mitgeteilt, in denen die Schwangerschaft trotz 4,0 pro die, während 2 Wochen gereicht, nicht unterbrochen wurde. Immerhin gemahnen die Fälle, in denen Abort eingetreten war, zur Vorsicht, und mancher überängstliche Arzt mochte nur mit schwerem Bedenken sich dazu entschliessen, Salicylbehandlung bei verheirateten Frauen einzuleiten.

Die am häufigsten eintretenden Nebenwirkungen der Salicylsäure beruhen jedoch auf einer Einwirkung des Mittels auf das Gehirn. Hierauf sind die schon gleich bei Beginn der Salicyltherapie beobachteten Erscheinungen wie Ohrensausen, Schwerhörigkeit und Schwindelgefühl zurückzuführen. In seiner Arbeit „Zur Kenntnis der Salicylsäurewirkung“ bezeichnet Quincke[54]) diese Gehörsstörungen und den Schwindel als die allerhäufigsten Nebenerscheinungen bei Salicylsäuremedikation; bezüglich der Frequenz ihres Auftretens bei länger fortgesetzter Darreichung von Natrium salicylicum an die zweite Stelle setzt er die von ihm näher beschriebene Salicyldyspnoe. Diese giebt sich kund durch eine enorme Vertiefung der Atemzüge, so dass die Verschiebung der unteren Lungengrenzen 4—5 cm betragen kann.

Diesen objektiven Symptomen entspricht manchmal, aber durchaus nicht immer, auch ein subjektives Gefühl der Atemnot, das sich bis zur Angst steigern kann. Dass diese dyspnoischen Anfälle central ausgelöst werden, geht daraus hervor, dass die objektive Untersuchung des Respirations- und Circulationsapparates niemals ein nachweisbares Hindernis für den Gaswechsel ergab.

Einen geradezu bedrohlichen Charakter nahm diese

Salicyldyspnoe in einem von London[55]) veröffentlichten Fall an, der ein 26jähriges Fräulein betraf, das einmal nach 8 gr, das zweite Mal nach 9 gr Natr. salicyl. einen solchen Anfall durchmachte.

Von den übrigen Nebenwirkungen der Salicylsäure, durch welche diese als ein exquisites Nervengift gekennzeichnet wird, sind noch am häufigsten primäre Erregungszustände beobachtet worden. Besonders sollen Trinker, Diabetiker und auch Frauen für solche prädisponiert sein. Sehr oft ist es ein unter dem Einflusse angenehmer Sinnestäuschungen entstehendes heiteres Delirium. Apolant[56]) führt diese Erregungszustände auf eine Hirnhyperämie zurück und beschreibt einen Fall, bei dem infolge unangenehmer Gesichts- und Gehörshallucinationen ein acut ablaufendes Delirium eintrat. Auch Klein[57]) beschreibt mehrere derartige Psychosen, die sich an Salicylgebrauch anschlossen. Nach Krueg[58]) sind diese cerebralen Erscheinungnn in der Regel leichten Fieberdelirien sehr ähnlich, mitunter können sie sich aber auch zu einer dem Delirium alcoholicum ähnlichen Höhe continuirlicher Delirien und Hallucinationen mit Geschrei, Bewegungsdrang und selbst Tobsucht steigern.

Wenn man schliesslich noch Beispiele von Collapszuständen, von Störungen der Herzfunktion und anderen selteneren nervösen Störungen in der Litteratur findet, so kann man sich leicht in die Beweggründe derer hineindenken, die trotz der ausgezeichneten Erfolge, welche man mit den Salicylpräparaten erzielt hatte, eifrigst für eine Verbannung dieses Mittels aus der Pharmakopoe plaidierten. Andere versuchten, durch eine äussere Applikation der Salicylsäure in Salbenform erstens die lokalen Reizerscheinungen im Verdauungstraktus zu vermeiden und zweitens durch die langsame Resorption die sonstigen Nebenwirkungen zu umgehen. Ruel[59]) berichtete von günstigen Erfolgen, die er in der Genfer Klinik besonders bei acutem Gelenkrheumatismus dadurch erreichte, dass er die Salicylsäure, in Alkohol und Ricinusöl gelöst, an die schmerzhaften Körperteile applicierte. Dass die Salicyl-

säure wirklich von der Haut resorbiert wurde, bewies die positiv ausfallende Eisenchloridreaktion im Urin.

Bourget[60]) gab eine besondere Salbengrundlage aus Schweinefett, Lanolin und Terpentinöl an, die er mit Salicylsäure vermischte und die nach seinen Vorversuchen mit qualitativer und quantitativer Urinuntersuchung eine gute Resorption der Säure durch die Haut ermöglicht. In 19 Fällen erzielte er durch Einreiben dieser Salicylsäuresalbe bei acutem Gelenkrheumatismus einen kurzen und günstigen Verlauf der Krankheit. Eine ähnliche Salbe gab Ziemssen[61]) an und befürwortete ihre Anwendung beim acuten Gelenkrheumatismus. Auch Weiss[62]) und in jüngster Zeit auch Sterling[63]) haben über günstige Erfolge mit dieser Salbenbehandlung berichtet. Immerhin glaube ich, dass mit dem Erscheinen einer umfangreicheren Litteratur über diese Applikationsmethode der Salicylsäure auch die ungünstigen Nachrichten nicht ausbleiben werden. Dass Salicylsäure in Pulverform von grossen Wunden aus resorbiert werden und tötliche Intoxikation hervorrufen kann, wurde schon im Jahre 1882 von Küster[64]) dargethan. Es ist also nicht unwahrscheinlich, dass auch diese Salben, die ja zunächst die Epidermis infolge ihres Terpentingehalts macerieren, also eine Wundfläche schaffen, und dann erst resorbiert werden, zum mindesten dieselben unangenehmen allgemeinen Nebenerscheinungen hervorrufen, wie die Salicylsäure und ihr Natronsalz bei innerlicher Darreichung, wenn auch nicht gleich wie in den Fällen von Küster tötliche Vergiftung einzutreten braucht.

Während die Anhänger der Salicyltherapie sich bemühten, irgend ein Derivat der Säure zu finden, das mit derselben guten Einwirkung auf den acuten Gelenkrheumatismus nicht dieselben unangenehmen Eigenschaften verbände, und Salol, Salophen und Salipyrin darauf hin prüften, wandten sich andere einem von Knorr ganz neu entdeckten und synthetisch dargestellten, organischen Körper zu, dem Antipyrin. Dieses seiner Struktur nach als Phenyldimethylpyrazolon bezeichnete Präparat war bald Gegenstand physiologischer und therapeutischer Unter-

suchungen. Schon bald nach seiner Entdeckung wurde es von Filehne [65]) als ein ausgezeichnetes Antipyretikum erkannt, dem ausserordentliche Vorzüge vor dem bis dahin viel gebrauchten Kairin eigen sind, da der Temperaturabfall allmählich, meist ohne Schweiss, vor sich geht, da die Wirkung länger anhält und dann der Wiederanstieg der Temperatur stets ohne Schüttelfrost erfolgt. Filehne gab an, dass Antipyrin am besten wirke, wenn davon 5 gr, in 3 Dosen geteilt, innerhalb 2 Stunden gegeben werden. May [66]) kam ebenfalls nach Beobachtung von 22 Fällen fieberhafter Krankheiten wie Typhus abdominalis, Pneumonia crouposa, Scarlatina und Phthisis florida, in denen Antipyrin gegeben wurde, zu dem Resultat, dass das neue Mittel ein vorzügliches, rasch und sicher wirkendes Antipyretikum ist.

Physiologische Tierversuche sollten diese Wirkung des Antipyrins erklären. Nach Coppola [67]) ist sie nicht etwa auf eine Herabsetzung der Wärmeproduktion im Körper zurückzuführen, da das Mittel weder die Gährungsprocesse noch den Stoffwechsel erheblich retardiert. Auch ist die Temperaturerniedrigung nicht von einer Einwirkung des Antipyrins auf das Herz abzuleiten, da Kraft und Frequenz der Herzkontraktionen durch Dosen, welche die fieberhafte Temperaturerhöhung um mehrere Grade herabzusetzen vermögen, nicht gemindert, sondern sogar gesteigert wird. Coppola erklärt vielmehr die Herabsetzung der Fiebertemperatur nach Antipyringebrauch aus einer erleichterten Wärmeabgabe. Er konnte nämlich mittels des Plethysmographen beim Menschen eine periphere Gefässerweiterung schon bei 2,0 gr Antipyrin nach 5 Minuten nachweisen, die innerhalb der nächsten $^3/_4$ Stunde noch weiter zunahm, und schloss nun, dass aus dieser Gefässerweiterung eine Beförderung der Wärmeausstrahlung resultieren müsse.

Bettelheim [68]) fand, dass das Antipyrin den Blutdruck herabsetzt, dass eine Erhöhung der Hauttemperatur und eine Erniedrigung der Innentemperatur des Körpers eintritt. Er führte deshalb die abkühlende Wirkung ebenso wie Coppola auf eine Erweiterung der Haut-

gefässe und Contraktion der inneren Gefässe zurück. Jedoch unterscheiden sich die Beobachtungen beider Autoren, indem Coppola niemals eine Herabsetzung des Blutdrucks constatieren konnte.

Nachdem so klinisch und experimentell die Wirksamkeit des Antipyrins als Antipyretikum sichergestellt und durch viele andere Autoren bestätigt war, kam es bald zu anderen, nicht minder erfreulichen Beobachtungen über die Eigenschaften dieses Mittels. Es erwies sich nämlich gleichzeitig als ein ausgezeichnetes Antirheumatikum, und man ging nun daran, es mit der Salicylsäure zu vergleichen.

Soweit ich aus der mir zugänglichen Litteratur entnehme, war Alexander der erste, der in einem am 23. Mai 1884 zu Breslau gehaltenen Vortrage: „Über das Antipyrin und seine Wirkung bei fieberhaften Krankheiten“ [69]) darauf hinwies, dass dem Antipyrin beim acuten und subacuten Rheumatismus nicht nur ein fieberwidriger, sondern ein direkt heilender Einfluss beizumessen sei, es müsse nur wie das Natrium salicylicum auch nach Beseitigung des Fiebers einige Zeit lang weiter gegeben werden. Seine Angaben wurden bald von verschiedenen Seiten bestätigt. Besonders interessant ist die Arbeit von Lenhartz [70]) deswegen, weil er in den meisten der von ihm mitgeteilten Fälle, die recht schwere acute Gelenkrheumatismen betrafen, die Wirksamkeit des Antipyrins mit der des Natrium salicylicum vergleicht. Er kommt zu dem Schluss, dass das Antipyrin ein dem salicylsauren Natron vollständig ebenbürtiges Specificum beim acuten Gelenkrheumatismus sei, ja dass es diesem wegen seiner weniger gefährlichen Nebenwirkungen vorzuziehen sei und unter allen Umständen gegeben werden müsse, wenn Natrium salicylicum versagt oder der Gebrauch dieses Mittels wegen Herzschwäche oder Cerebralerscheinungen contraindiciert ist.

Auch Neumann [71]) berichtet in seiner Arbeit über die Antipyrinbehandlung des acuten Gelenkrheumatismus von günstigen Erfahrungen, auch er vergleicht die Wirksamkeit des Antipyrins mit der des Natrium salicylicum,

und es ergiebt sich aus seinen Angaben, dass das Antipyrin bezüglich der Heilwirkung auf Gelenkschmerzen und Gelenkschwellung dem Natrium salicylicum völlig gleichwertig ist, dass andererseits aber weder das eine noch das andere eine Neigung zu Recidiven zu beseitigen vermag und dass in gleicher Häufigkeit langwierige Residuen zurückbleiben. Wenn also die Vorteile, welche beide Mittel bringen, gleiche sind, die Nachteile der Salicylbehandlung aber grösser sind als die der Antipyrinbehandlung, so musste man sich ohne weiteres für die letzte entscheiden. Clement [72]) stellt ausserdem das Antipyrin deshalb weit über das Natrium salicylicum, weil er mit ihm sogar in Fällen mit schweren Complikationen die schönsten Erfolge erzielte. In ähnlich günstiger Weise sprechen sich Golebiewski [73]), Ruge [74]) und Kortmann [75]) über die Antipyrinbehandlung aus.

Weniger enthusiasmiert äusserte sich A. Fränkel in einem zu Berlin am 18. Oktober im Verein für innere Medicin gehaltenen Vortrage: „Über Antipyrinbehandlung des acuten Gelenkrheumatismus“ [76]). Er brachte einen streng kritischen Bericht über 34 von ihm selbst beobachtete Fälle, welche zumeist jugendliche Individuen im Alter von 14—28 Jahren betrafen und je nach der Höhe des Fiebers und der Schwere der Gelenkerkrankung in 13 leichte und 21 schwere Fälle geteilt wurden. An der Hand dieser Fälle kam Fränkel zu dem Ergebnis, dass das Antipyrin allerdings häufig auf den acuten Gelenkrheumatismus einwirkt, ohne schädliche Eigenschaften zu zeigen, dass es aber nicht im Stande ist, die anderen gegen den Rheumatismus articulorum acutus empfohlenen Specifica, speciell die Salicylsäure und ihre Präparate, völlig zu ersetzen. Hauptbeweis hierfür waren ihm 5 von den 21 schweren Fällen, die auf Antipyrin nur wenig reagierten, bei denen dann aber, sobald Salicylsäure gereicht wurde, die persistierenden Gelenkaffektionen in relativ kurzer Zeit zum Schwinden gebracht wurden. Im Ganzen fasste Fränkel seine Erfahrnngen in folgenden 3 Sätzen zusammen:

1. Das Antipyrin stellt eine schätzenswerte Bereicherung der uns für die Bekämpfung des Rheumatismus articulorum acutus zur Disposition stehenden Mittel dar.

2. Wegen seiner geringen Nebenwirkungen und wegen der sonstigen Vorzüge seiner Darreichung empfiehlt es sich, in jedem Falle von Rheumatismus articulorum acutus mit seiner Darreichung zu beginnen.

3. Das Antipyrin schützt nicht vor Recidiven und ist trotz aller seiner Vorzüge nicht als ein absolutes Ersatzmittel der Salicylsäure und deren Präparate anzusehen.

Die Erfahrung, dass Natrium salicylicum oft da einen Ersatz bildet, wo Antipyrin nicht wirkt, wurde von Hesse[77]) bestätigt. Unter 48 Fällen versagte Antipyrin 7 mal, während Natrium salicylicum dann günstig wirkte. In einzelnen Fällen hatte umgekehrt Natrium salicylicum vor der günstigen Einwirkung des Antipyrins fehlgeschlagen. 3 mal blieben beide Mittel ohne Erfolg. Auf Grund dieser Thatsachen, wegen der nur wenig beobachteten und dabei gänzlich ungefährlichen Nebenwirkungen und schliesslich wegen der kürzeren Behandlungsdauer bei der Antipyrinmedikation, die nur 26 Tage gegen 32 bei Salicylbehandlung betrug, hält Hesse das Antipyrin bei acutem Gelenkrheumatismus den Salicylpräparaten für mindestens gleichwertig.

Die Ergebnisse aller dieser Arbeiten über die Antipyrinbehandlung beim acuten Gelenkrheumatismus waren die Veranlassung, dass in der II. medicinischen Klinik des Kgl. Charité-Krankenhauses seit mehr als 10 Jahren jeder acute Gelenkrheumatismus von vornherein mit Antipyrin behandelt wird. Welchen Erfolg diese Therapie hat, suchte ich nach den Krankengeschichten von 151 Fällen, die in den Jahren 1893—1897 auf der Gerhardt'schen Klinik behandelt wurden, festzustellen. Dabei habe ich die Fälle, welche nur Fieber und Gelenkaffektionen zeigten, — unkomplicierte Fälle — streng von solchen geschieden, die durch eine Endocarditis, Pericarditis und Pleuritis kompliciert waren — komplicierte Fälle.

Unkomplicierte Fälle: 45.

Ohne Fieber: 28 (davon 15 vorher in ärztlicher Behandlung).

Mit Fieber: 17.

Geheilt entlassen wurden: 38.

Die Behandlungsdauer in der Charité betrug für die Geheilten:

im Minimum: 5 Tage
im Maximum: 43 Tage } im Durchschnitt: 21,1 Tage.

Gebessert resp. ungeheilt entlassen wurden: 6 Patienten.

Auf eine andere Abteilung verlegt wurde: 1 Patientin.

Anhang:

8 Fälle mit accessorischen Herzgeräuschen.

Wie aus vorstehender tabellarischer Übersicht zu ersehen ist, kamen 28 Patienten fieberlos zur Aufnahme. 15 von diesen haben in der Anamnese ausdrücklich eine vorherige ärztliche Behandlung angegeben, auf welche also wohl die bereits eingetretene Apyrexie zurückzuführen ist. In den übrigen 17 fieberhaften Fällen wirkte das Antipyrin, das je nach dem Alter und der Höhe des Fiebers in Dosen von 3—6 gr pro die gegeben wurde, sehr prompt insofern, als innerhalb 10—12 Stunden die Temperatur auf die normale herabgesunken war. Die grösste Differenz zwischen Abend- und Morgentemperatur betrug 2,9 ° (bei 2,0 gr Antipyrin am Abend), die kleinste 0,4 ° bei der gleichen Dosis. In beiden Fällen wurde jedoch hierdurch die normale Temperatur erreicht und somit die alte Erfahrung bestätigt, dass die Antipyretika fieberhafte Temperatursteigerungen in verhältnismässig kleinen Dosen bis zur normalen Körperwärme herabsetzen, die normale Temperatur dagegen nur in enorm grossen Dosen zu erniedrigen vermögen.

Während demnach in allen unkomplicierten Fällen die antipyretische Wirkung des Antipyrins deutlich zu Tage tritt, kann man von einer sicheren antirheumatischen Wirkung nur bei 37 Fällen reden. Eine deutliche Einwirkung auf die Schwellung und Schmerzhaftigkeit

der Gelenke wurde in den günstigen Fällen nach 2 Tagen, in einem Falle erst am 7. Tage beobachtet. Völlige Abschwellung und Schmerzlosigkeit trat frühstens am 3. Tage ein; die längste Zeit bis zur Erreichung dieses Zieles beanspruchte ein Fall mit 14 Tagen.

Zweifelhaft ist es mir, ob die sehr langsame Heilung einer 67jährigen Frau, der Antipyrin nur in grösseren Zeitintervallen gegeben wurde und die erst nach 43 Behandlungstagen entlassen wurde, diesem Mittel zuzuschreiben ist.

In 7 Fällen blieb das Antipyrin ohne jeden heilenden Einfluss auf die Gelenkerkrankung. Unter diesen 7 Fällen handelte es sich einmal um eine 32jährige im Puerperium befindliche Frau, die das Spital ohne Besserung ihres Leidens verliess. Eine im fünften Monate der Gravidität befindliche Kranke wurde 48 Tage lang vergeblich mit Antipyrin und Natrium salicylicum behandelt. Mit diesen beiden Fällen wird wiederum die von v Noorden [78]) gemachte Beobachtung unterstützt, dass Gravidität und Puerperium die Heilung des acuten Gelenkrheumatismus erschweren.

In den 5 anderen Fällen liess sich für die Unwirksamkeit des Antipyrins keine Erklärung finden. 3mal konnte es durch Natrium salicylicum ersetzt werden, während in den beiden anderen Fällen auch dieses, sowie Laktophenin und Phenacetin gänzlich versagten.

Hiernach würde sich also ergeben, dass das Antipyrin in Fällen von acutem Gelenkrheumatismus ohne Herzaffektionen in 100% als Antipyretikum, als Antirheumatikum jedoch nur in 88,1% wirksam ist. Hierbei sind der eine zweifelhafte, sowie die beiden mit Gravidität resp. Puerperium vergesellschafteten Fälle unberücksichtigt geblieben.

Eine Mittelstellung zwischen den nicht komplicierten und den komplicierten Erkrankungen möchte ich 8 Fällen einräumen, in denen während der Behandlung verschiedenartige Herzgeräusche, meist systolische an der Spitze, beobachtet wurden. Es handelte sich in allen 8 Fällen

um Patienten, die zum ersten Male erkrankt waren und deren Leiden unter der Antipyrinbehandlung einen Verlauf nahm, der dem in den nicht komplicierten Fällen durchaus analog war. Man könnte sie deshalb auch wohl ohne weiteres diesen zurechnen, wie es Senator thut, der auf die Häufigkeit funktioneller Nebengeräusche hinweist und sich dahin äussert, dass nur die unter den Augen des Arztes sich ausbildenden und fortschreitenden physikalischen Veränderungen am Herzen zur Annahme einer Endocarditis berechtigen.

Komplicierte Fälle: 98.

Ohne Fieber: 29 (davon 10 vorher in ärztlicher Behandlung).

Mit Fieber: 69.

Geheilt entlassen wurden: 71.

Die Behandlungsdauer in der Charité betrug für die Geheilten:

im Minimum: 7 Tage
im Maximum: 131 Tage
} im Durchschnitt: 29,8 Tage.

Gebessert resp. ungeheilt entlassen wurden: 24 Pat.

Auf eine andere Abteilung verlegt wurden: 2 Pat.

Gestorben . . . . . 1 Pat.

Als ausgesprochen komplicierte Fälle von acutem Gelenkrheumatismus würden 98 Fälle zu betrachten sein, in denen sich ausser der Gelenkerkrankung noch Affektionen anderer Organe fanden, und zwar wurde 86 mal nur eine Erkrankung des Endocards constatiert, in den 12 anderen Fällen handelte es sich um Klappenaffektionen und ausserdem noch um Erkrankung verschiedener seröser Höhlen. Da ich diese 12 Fälle einer besonderen Betrachtung unterwerfen möchte, soll zuerst der Erfolg der Antipyrinbehandlung in den 86 Fällen Beachtung finden, die nur durch Erkrankung der Herzklappen kompliciert waren.

28 Patienten waren bei der Aufnahme fieberfrei, davon waren laut Krankengeschichte 10 vorher in ärztlicher Behandlung.

Bei den übrigen 58 fieberhaften Fällen kam die antipyretische Wirkung des Antipyrins nicht so unumschränkt zur Geltung wie in den unkomplicierten Fällen, in denen das Antipyrin innerhalb 10—12 Stunden ohne Ausnahme prompt die normale Temperatur hergestellt hatte. Dieselben Dosen wie dort setzten hier nur in 54 Fällen die Temperatur innerhalb derselben Zeit dauernd herab. Die übrigen 4 Fälle verhielten sich so, dass einmal eine Dosis von 3,0 gr pro die unwirksam war und erst durch 6,0 gr pro die eine antipyretische Wirkung erzielt wurde. In dem zweiten Falle hielt die antipyretische Wirkung von 6,0 gr pro die nur kürzere Zeit an, im dritten Falle trat gänzliche Entfieberung bei 3,0 gr pro die erst am dritten Tage ein und im vierten Falle endlich blieben 4,0 gr pro die gänzlich unwirksam. Gleich im voraus möchte ich bemerken, dass in 3 unter diesen 4 Fällen auch keine antirheumatische Wirkung des Antipyrins zu beobachten war.

Im ganzen stellt sich die antirheumatische Wirkung des Antipyrins in diesen 86 Fällen derart, dass es in 67 Fällen die Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Gelenke zu beeinflussen vermochte. In 19 Fällen blieb es gänzlich unwirksam oder es trat doch die Besserung so langsam ein, wie man es früher bei rein exspektativer Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus zu sehen gewohnt war.

Dieses rein exspektative Verfahren führte in 4 Fällen zum Ziel, 9mal wurde mit Erfolg das Antipyrin durch Natrium salicylicum und 2mal durch Phenacetin ersetzt. In 4 Fällen versagten auch diese beiden Präparate ebenso wie das Lactophenin gänzlich. Als Ursache liess sich nur in einem Falle Gravidität feststellen.

Es ergiebt sich demnach, dass in den mit Herzklappenfehlern komplicierten Fällen (der Graviditätsfall ist hierbei ausgeschlossen geblieben) das

Antipyrin bei den gewöhnlichen Dosen von 3 bis 6 gr pro die in 78,8% prompt antirheumatisch wirkte, in 21,2% unvollkommen oder garnicht. Wir kommen also zu dem Resultat, dass in den mit Herzklappenerkrankung komplicierten Fällen von acutem Gelenkrheumatismus die antipyretische wie auch die antirheumatische Wirkung des Antipyrins nicht so zuverlässig ist wie in den nicht komplicierten Fällen.

Das Antipyrin hatte keine prompte Wirkung

	auf das Fieber	auf die Gelenkaffektionen
In den nicht komplicierten Fällen in	0%	11,9%
In den komplicierten Fällen in	6,9%	21,2%

Erkrankungen des Endocards wurden ausserordentlich häufig beobachtet, denn zu den 86 Fällen, in denen sich diese Komplikation allein vorfand, kommen noch die 12 Fälle, in denen ausser Klappenaffektionen Pericarditis und Pleuritis beobachtet wurden.

Es würde dies nicht weniger wie 64,2% komplicierter Fälle ergeben. Einigermassen erklärt wird diese grosse Zahl nur dadurch, dass sich unter den 98 Patienten 49 (also genau die Hälfte) befanden, die früher bereits einmal oder mehrere Male acuten Gelenkrheumatismus überstanden hatten und wohl zum grossen Teil Residuen einer früheren Herzklappenerkrankung in die neue Erkrankung mit hineinbrachten. Dass sich bei solchen Patienten, die zum ersten Male erkranken, eine Endocarditis viel langsamer entwickelt als bei solchen, die bereits einen Anfall durchgemacht haben, geht daraus hervor, dass von 14 Fällen mit Herzklappenerkrankung, die während der Behandlung im Krankenhause entstanden, 10 Fälle solche Patienten betrafen, die zum ersten Male erkrankt

waren. Patienten also, bei denen es sich um ein Recidiv handelt, haben meist schon Klappenfehler oder neigen doch zu schnellerer Erkrankung an frischer Endocarditis auf dem Boden der alten und bringen deshalb eine bereits ausgebildete Klappenaffektion schon ins Krankenhaus mit.

Wenn sich also in einem Krankenmaterial von acutem Gelenkrheumatismus eine Menge Recidiv-Fälle befindet, so wird die Zahl der Klappenaffektionen bedeutend grösser sein, als wenn nur frische Erkrankungsfälle für statistische Erhebungen verwendet werden.

Wenn wir uns zunächst wieder den 86 Fällen zuwenden, in denen die einzige Komplikation Herzklappenerkrankung war, so fällt das stets beobachtete Überwiegen der Mitralaffektionen über die der Aortenklappen auf. Es wurde Erkrankung der Mitralklappen 79mal, der Aortenklappen 4mal, beider zugleich 3mal constatiert.

Es wäre lohnend gewesen, in sämtlichen Fällen Erhebungen darüber zu veranstalten, welche Wirkung das Antipyrin auf die Erkrankung des Endocards gehabt hat. Es liess sich dies leider nicht durchführen, da die Krankengeschichten nicht in allen Fällen den nötigen Aufschluss über den weiteren Verlauf geben, zum grossen Teil auch die Patienten durch frühzeitiges Verlassen der Charité sich einer weiteren Beobachtung entzogen. Doch lässt sich aus den Fällen, in denen bis zur Entlassung der Patienten das Herz genau beobachtet wurde, der Schluss ziehen, dass das Antipyrin die Erkrankung des Endocards günstig beeinflussen kann und dass die Aussicht, eine Heilung bezw. Besserung zu erzielen, dann am grössten ist, wenn die Klappenerkrankung frisch ist. So wurde in den 14 Fällen, bei denen die Entstehung der Endocarditis im Spital beobachtet wurde, 1mal Heilung und 5mal Besserung erreicht, in den 71 Fällen dagegen, die bereits eine entwickelte Klappenerkrankung in das Krankenhaus mitbrachten, 4mal Heilung und 7mal Besserung. Dass es sich aber auch in diesen 11 Fällen meist nicht um eine recidivierende, sondern um eine frische Endocarditis handelte, wird da-

durch wahrscheinlich gemacht, dass unter den 11 Patienten sich 9 befanden, die zum ersten Male an acutem Gelenkrheumatismus, also auch wohl zum ersten Male an Endocarditis erkrankt waren. Nun ist ja allerdings bekannt, dass eine Endocarditis auch spontan ohne Arzneibehandlung heilen kann, und da Salicylsäure eine Endocarditis wenig beeinflusst, ist ein Gleiches auch wohl vom Antipyrin anzunehmen. Es erscheint also fraglich, ob hier die Herzklappenerkrankung durch die Antipyrinbehandlung zur Heilung gebracht worden ist, immerhin wollte ich nicht versäumen, auf die Thatsache hinzuweisen, dass solche Heilungen wirklich festgestellt sind.

Es würde schliesslich noch die Wirksamkeit des Antipyrins in den mit mehrfachen Komplikationen verbundenen Fällen zu betrachten sein. Von den 12 Patienten kam einer fieberlos zur Aufnahme; bei einem 22jährigen Mädchen, das zum ersten Male erkrankt war und bei dem die Komplikationen in Affektionen der Mitral- und Aortenklappen, sowie in Pericarditis und rechtsseitiger Pleuritis bestanden, blieb das Fieber unbeeinflusst. In den übrigen 10 Fällen jedoch wurde die zum Teil sehr erhebliche Temperatursteigerung — es wurden u. a. 39,8° und 40,0° beobachtet — unter denselben Bedingungen herabgesetzt wie in den früher betrachteten Fällen.

Ein wesentlicher Unterschied jedoch besteht zwischen den mehrfach komplicierten Fällen und den anderen bezüglich der Wirkung des Antipyrins auf die Gelenkaffektionen. Es konnte nämlich in nur 4 Fällen eine deutliche antirheumatische Wirkung innerhalb der ersten 5 Behandlungstage beobachtet werden. In 3 anderen Fällen war eine Linderung der Gelenkschmerzen und Abschwellung erst nach 24 bezw. 35 Tagen eingetreten. In weiteren 4 Fällen wurde durch das Antipyrin überhaupt keine Besserung der Gelenkaffektionen erzielt; an seine Stelle trat erfolgreich, wenn auch langsam wirkend, das Natrium salicylicum.

Am ungünstigsten verlief die allerdings sehr schwere Erkrankung bei der 36jährigen Frau D. Bei dieser

wurde ausser dem Gelenkrheumatismus konstatiert eine Endocarditis der Aortenklappen, Pericarditis und Pleuritis. Während der Spitalbehandlung entstand noch Ascites, und die Kranke ging am 25. Krankheitstage unter dem Bilde einer Herzschwäche zu Grunde. Antipyrin und Laktophenin hatten die öfteren Temperatursteigerungen stets zu bekämpfen vermocht, jedoch versagten diese beiden Mittel sowie das Natrium salicylicum sonst vollständig. Die Obduktion ergab: Pericarditis, Endocarditis aortica verrucosa recens und Myocarditis.

In den anderen 11 Fällen konnte eine Heilung der den Gelenkrheumatismus komplicierenden Erkrankungen nur 2mal konstatiert werden. In beiden Fällen handelte es sich um jugendliche Individuen, bei denen neben einer Mitralinsufficienz Pericarditis nachgewiesen wurde. Die Erscheinungen der Klappenaffektion sowohl wie die der Herzbeutelentzündung verschwanden. Bei den übrigen Kranken aber hatte das Antipyrin weder auf die Erkrankung des Endocards, noch auf die des Pericards und der Pleura irgendwelchen deutlichen Einfluss.

Am Schlusse dieser Arbeit möge es mir gestattet sein, noch einmal kurz die wichtigsten Punkte derselben zusammenzufassen.

Die eifrigen Nachforschungen nach einem specifischen Erreger des acuten Gelenkrheumatismus haben bisher keinen positiven Erfolg gehabt. Die zuerst von Guttmann ausgesprochene Ansicht, dass die pyogenen Mikroorganismen die causa peccans seien, könnte nur durch die erst in jüngster Zeit von Riva in Italien und von Thiroloix in Frankreich angestellten Untersuchungen, die bei uns zu Lande meines Wissens noch nicht nachgeprüft sind, widerlegt werden.

Bei der Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus ist meiner Meinung nach dem Antipyrin entschieden ein Vorzug vor der Salicylsäure und ihren Derivaten zu gewähren. Sein prompter Heilerfolg in 88,1 % bei nicht

komplicierten und in 78,8% in den mit Endocarditis komplicierten Fällen steht nicht hinter den Erfolgen zurück, die bei Salicylbehandlung erzielt worden sind. Wenig wirksam zeigte sich das Antipyrin nur in den Fällen, deren Complikationen in Erkrankung seröser Höhlen bei vorhandener Endocarditis bestanden. Wenn man schliesslich in Erwägung zieht, wie unangenehme Nebenwirkungen die Salicylsäurepräparate mit sich bringen können, während solche bei der Antipyrinbehandlung nur selten auftreten und sehr leichter Natur sind — es wurde in den 151 Fällen 4mal Epistaxis und 6mal ein Antipyrinexanthem beobachtet —, so wird wohl jeder, der vor die Frage gestellt wird, ob er den acuten Gelenkrheumatismus mit Salicylsäure oder mit Antipyrin behandeln soll, sich für letzteres entscheiden. Allerdings kann die Salicylsäure in einzelnen Fällen, in denen Antipyrin unwirksam bleibt, erfolgreich an seine Stelle treten, doch stehen dem wieder, wie C. Gerhardt gezeigt hat, Fälle gegenüber, in denen Antipyrin einen Ersatz für das unwirksam gebliebene Salicylpräparat bildet.

Herrn Geheimrat Gerhardt, dessen Güte mir das Thema zu dieser Arbeit und das Material zu Teil werden liess, spreche ich an dieser Stelle meinen ehrerbietigsten Dank aus, ebenso Herrn Oberarzt Dr. Zinn für die mir bei meinen klinischen Studien überhaupt, wie auch bei dieser Arbeit stets gewährte gütige Unterstützung.

Litteratur.

1) Senator. Die Erkrankungen des Bewegungsapparates. In Ziemssens Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Leipzig 1879.

2) Guil. Ballonius. De rheumatismo et pleuritide dorsali etc. in Opera omnia IV. Genevae 1762. p. 313 ff.

3) C. Hueter. Klinik der Gelenkkrankheiten. Leipzig. II. Aufl. 1876. S. 108 und Allgemeine Chirurgie. Leipzig 1874. S. 220.

4) Hirsch. Historisch-Geographische Pathologie. II. Aufl. Stuttgart 1886.

5) Lange. Studier over den acute Leaderrheumatisme. Kjobenhavn 1866. Referiert in Virchow-Hirsch, Jahresbericht 1866.
Fiedler. Statistische Mitteilungen über Rheumatismus articulorum acutus. Archiv der Heilkunde 1866. Heft 2.

6) Hugo, J. Statistisches und Klinisches über acuten Gelenkrheumatismus. Inaug.-Dissert. Freiburg i. B. 1893.

7) Beneke. Zur Pathogenese des Gelenkrheumatismus. Berl. klin. Wochenschrift. 1876. No. 12.

8) Duffey. Dublin Journal med. Sciente. 1872. III. Febr.

9) Müller, H. Über Ätiologie und Wesen des acuten Gelenkrheumatismus. Correspondenzblatt für schweiz. Ärzte. 1878. No. 19.

10) Salisbury. Remarks on the structure, functions and classification of the parent gland cells with microscopic investigations etc. American Journ. Oct. 1867. p. 259—377.

11) Guttmann, P. Zur Ätiologie des acuten Gelenkrheumatismus und seiner Complikationen. Deutsche med. Wochenschrift. 1886. No. 46.

12) Mantle, A. The etiology of Rheumatism considered from a bacterial point of view. Brit. medic. Journ. 1887. June 25.

13) Sahli. Zur Ätiologie des acuten Gelenkrheumatismus. Schweiz. Correspondenzblatt. 1892. No. 1.

14) Saint-Germain, L. de. Etude clinique et expérimentale sur la pathogénie du Rhumatisme articulaire aigu. Thèse. Paris. 1893.

15) Singer. Ätiologie und Klinik des acuten Gelenkrheumatismus. Wien und Leipzig. 1897.

16) A. Riva-Parma. Über die Ätiologie des acuten Gelenkrheumatismus. Centralblatt für innere Medicin. 1897. No. 32.
17) Referat in der Münch. medicinischen Wochenschrift. 1897. No. 46.
18) Referat in der Münch. medicinischen Wochenschrift. 1897. No. 52.
19) Müller, H. Über Ätiologie und Wesen des acuten Gelenkrheumatismus. Correspondenzblatt für schweizer. Ärzte. 1878. No. 19.
20) Maclagan, T. J. Rheumatism, its nature, its pathology and its succesful treatment. London 1881.
21) Schäfer. Ein Fall von acutem Gelenkrheumatismus bei einer Mutter und deren neugeborenem Kinde. Berl. klinische Wochenschrift. 1886. No. 5.
22) Jaccoud. Du Rhumatisme articulaire aigu, maladie générale infectieuse. Gazette des Hôpitaux. 1889. No. 95.
23) Dalton. The etiology of rheumatic fever, and an explanation of its relations to other diseases. British Journ. 1891. March 1.
24) Kahler. Über acuten Gelenkrheumatismus. Wiener med. Presse. 1892. No. 30—34.
25) Bloch. Zur Ätiologie des Rheumatismus. Münch. med. Wochenschrift. 1898. No. 15.
26) Gerhardt, C. Über Rheumatoiderkrankungen. Verhandlungen des XIV. Congresses für innere Medicin. Wiesbaden. 1896.
27) Grödel. Über acuten Gelenkrheumatismus im Anschlusse an Angina. Deutsche med. Wochenschrift. 1896.
28) Stekel. Bemerkungen zum acuten Gelenkrheumatismus. Wiener med. Wochenschrift. 1896.
29) Gerhardt, C. Die Rheumatoiderkrankungen der Bronchektatiker. Deutsches Archiv für klin. Medicin. 1875. Bd. 15.
30) Fränkel, A. in der Discussion zu dem Vortrage E. v. Leydens über ulceröse Endocarditis. Deutsche medicin. Wochenschrift. 1894. Vereinsbeilage, S. 122.
31) Kolbe, H. Über eine neue Darstellungsweise und einige bemerkenswerte Eigenschaften der Salicylsäure. Journal für prakt. Chemie. 1874. Bd. 10. H. 1—2.
32) Buss, C. E. Die antipyretische Wirkung der Salicylsäure. Centralblatt für die medic. Wissenschaften. 1875. No. 18.
33) Riess, L. Über die innerliche Anwendung der Salicylsäure. Berliner klin. Wochenschrift. 1876. No. 50—51.
34) Stricker. Über die Resultate der Behandlung der Poly-

arthritis rheumatica mit Salicylsäure. Berliner klinische Wochenschrift. 1876. No. 1—2.

35) Berliner klin. Wochenschrift. 1876. No. 8.

36) Stricker. Die Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus mit den Salicylsäurepräparaten. Deutsche militärärztliche Zeitschrift. 1877. Heft 1.

37) v. Ibell. Zur Salicylsäurebehandlung des acuten Gelenkrheumatismus. Deutsche medicin. Wochenschrift. 1877. No. 40—42.

38) Russell, J. Salicylic acid treatment contrasted with other remedies in the treatment of acute Rheumatism. Brit. med. Journ. 1882. April 1.

39) Brown, C. W. Analysis of one hundred and nine cases of Rheumatism treated with Salicylic acid and Salicine. Boston med. and surg. Journal. 1877. Febr. 8.

40) Diesterweg, A. Zur Salicylbehandlung des acuten Gelenkrheumatismus. Deutsche med. Wochenschrift. 1879. No. 43.

41) Weiser, K. Zur Therapie des acuten und chronischen Gelenkrheumatismus. Wiener med. Presse. 1885. No. 33.

42) Bristowe, J. S. The treatment of acute Rheumatism. Brit. med. Journal. 1885. Aug. 23.

43) Pettyjohn, E. S. The treatment of Rheumatism. Philadelph. Reporter. 1890. Febr. 1.

44) Lewin, L. Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. II. Aufl. Berlin. 1893.

45) Dixneuf, A. Étude sur la médication salicylée, inconvenients, dangers accidents. Thèse. Paris. 1878.

46) Ackeren, F. van. Über Nierenreizung nach Salicylsäuregebrauch. Charité-Annalen. XV. S. 253.

47) Freudenberg, F. Über ein neues Arzneiexanthem. Berliner klin. Wochenschrift. 1878. No. 42.

48) Shaw. Haemorrhage in salicylism. Lancet. 1889. Jan. 19. p. 114.

49) Heinlein. Über Urticaria als Folge der Darreichung von salicylsaurem Natron. Bayr. ärztliches Intelligenzblatt. 1878. No. 15.
Erb, W. Zur Kenntnis der Nebenwirkungen der Salicylsäure. Berliner klin. Wochenschr. 1884. No. 29.

50) Rosenberg, J. Ein Fall von Exanthema bullosum nach Salicylgebrauch. Deutsche med. Wochenschr. 1886. No. 33.

51) Balette. De l'action du Salicylate de soude sur l'uterus. Thèse. Paris. 1883.

52) Schuchardt, B. Über die Einwirkung der Salicylsäure und deren Salze auf die Gebärmutter. Thüring. Correspondenzblatt. 1886. No. 7.

53) Binz. Über Wirkung der Salicylsäure auf die Gebärmutter. Berliner klin. Wochenschr. 1893. No. 41.
54) Berliner klin. Wochenschrift. 1882. No. 47.
55) London, B. Beiträge zur Kenntnis der Salicylsäuredyspnoe. Berliner klin. Wochenschrift. 1883. No. 23.
56) Apolant, E. Über ein bei hohen Gaben von Acidum salicylicum eintretendes Symptom der Hirnhyperämie. Berliner klin. Wochenschrift. 1881. No. 6.
57) Klein, F. Casuistische Beiträge zu den im Gefolge von Gelenkrheumatismus vorkommenden Psychosen. Dissertation. Berlin. 1890.
58) Krueg, J. Geistesstörung nach Salicylgebrauch. Wiener medicinische Presse. 1886. No. 33.
59) Ruel. Traitement externe du Rheumatisme articulaire aigu et de certaines affections justiciables de la médication salicylée. Revue méd. de la Suisse romande. 1893. Août.
60) Bourget. De l'absorption de l'acide salicylique par la peau et du traitement du Rheumatisme articulaire aigu. Revue méd. de la Suisse romande. 1893. Septembre.
61) Ziemssen. Über einige neuere Heilmittel und Heilmethoden. Münch. medic. Wochenschrift. 1894. No. 50.
62) Weiss, M. Zur Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus mittels cutaner Anwendung der Salicylsäure. Wiener med. Presse. 1894. No. 48—49.
63) Sterling. Die Salicylsalbe bei Gelenkrheumatismus. Münchener med. Wochenschrift. 1898. No. 10.
64) Küster. Über antiseptische Pulververbände. Berliner klin. Wochenschrift. 1882. No. 15.
65) Filehne, W. Über das Antipyrin, ein neues Antipyretikum. Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. VII. H. 6. 1884.
66) May, F. Antipyrin, das neuste Antipyretikum. Deutsche med. Wochenschrift. 1884. No. 24—26.
67) Coppola, F. Sull' azione fisiologica dell' antipirina. Referiert in Virchow-Hirsch, Jahresbericht 1885.
68) Bettelheim, K. Ein Beitrag zur Kenntnis des Antipyrins. Oesterreich. med. Jahrbücher. 1885. Heft 1—2. S. 263.
69) Referat in Virchow-Hirsch, Jahresbericht 1884. Band I. S. 385.
70) Lenhartz. Das Antipyrin bei Gelenkrheumatismus. Charité-Annalen. Jahrgang X. S. 248—278.
71) Neumann, H. Antipyrin bei acutem Gelenkrheumatismus. Berliner klin. Wochenschrift. 1885. No. 37.
72) Clément, E. De l'Antipyrine dans le Rhumatisme articulaire aigu avec complications diverses. Lyon. méd. 1886. No. 35.

73) Golebiewski, E. Über die Wirkung des Antipyrin bei Gelenkrheumatismus. Berliner klin. Wochenschrift. 1886. No. 28.

74) Ruge, R. Antipyrin und die antipyretischen Mittel in der Behandlung des Gelenkrheumatismus. Berlin. 1886. Dissertation.

75) Kortmann, J. Über die Anwendung des Antipyrins bei acutem Gelenkrheumatismus. Würzburg. 1886. Dissertation.

76) Fränkel, A. Über Antipyrinbehandlung des acuten Gelenkrheumatismus. Deutsche med. Wochenschrift. 1886. No. 43—44.

77) Hesse, J. Über die Wirkung des Antipyrin und Salol bei acutem Gelenkrheumatismus. Berlin. 1887. Dissertation.

78) v. Noorden, C. Über den Verlauf des acuten Gelenkrheumatismus in Schwangerschaft und Wochenbett. Charité-Annalen. Bd. XVII. S. 185.

Thesen.

I.

Die Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus mit grossen Dosen Salicylsäure ist gefährlich.

II.

Die Anwendung der antiseptischen Lösungen bei frischen Verletzungen ist einzuschränken.

III.

Nach der Dammnaht wegen completer Ruptur ist die Verabreichung von Opium behufs Stuhlretention zu meiden.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Paul Albert Busalla, evangelischer Confession, wurde am 2. Mai 1875 zu Berlin als Sohn des Rentners Gustav Busalla geboren. Er besuchte die Vorschule des Herrn Dr. Wieprecht und von Sexta an das Askanische Gymnasium zu Berlin, das er Ostern 1894 mit dem Zeugnisse der Reife verliess. Nachdem er sich während des ersten Semesters in Charlottenburg mit mathematischen und physikalischen Studien befasst hatte, wurde er im Oktober 1894 in der medicinischen Fakultät der Königlichen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin inscribiert. Dieser gehörte er bis jetzt an mit Ausschluss des Sommersemesters 1897, während dessen er seinen Studien an der Universität München oblag. Am 18. Juli 1896 bestand er die ärztliche Vorprüfung, am 15. Juli 1898 das Tentamen medicum und am 22. Juli desselben Jahres das Examen rigorosum.

Seiner Militär-Dienstpflicht mit der Waffe genügte er vom 1. April bis zum 30. September 1895 bei dem Königin Elisabeth-Garde-Grenadier-Regiment. Im Winter 1896/97 war Verfasser als Famulus an der II. medicinischen Klinik des Königl. Charité-Krankenhauses, im Sommer 1897 als Coassistent an der gynäkologischen Klinik der Universität München thätig. Während der grossen Ferien des Jahres 1897 betrieb er praktische pathologisch-anatomische Arbeiten am städtischen Krankenhause zu Charlottenburg und war im Winter 1897/98 bei den Präparierübungen am I. Königl. anatomischen Institut zu Berlin als Demonstrator beschäftigt.

Während seiner Studienzeit besuchte Verfasser die Vorlesungen, Kliniken und Kurse der Herren:

v. Bergmann, du Bois-Reymond (†), Bonhoff, Burchardt (†), Casper, Engelmann, Engler, Fasbender, E. Fischer, Fritsch, Gerhardt, Grawitz, Herter, Hertwig, Heubner, Jolly, F. König, W. Krause, Lesser, Liebreich, Mendel, J. Munk, Nagel, Olshausen, Rawitz, Rosenheim, Rubner, Schoeler, F. E. Schulze, Schweigger, H. Virchow, R. Virchow, Waldeyer, Warburg in Berlin,

der Herren: Herzog, Port, v. Ranke, Schech, v. Winckel in München.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht Verfasser seinen aufrichtigen Dank aus.

10223.